

[薬学雑誌]  
YAKUGAKU ZASSHI  
94 (8) 1015-1017 (1974)

UDC 547.852.7.04 : 547.572.1.04

**Cinnoline 誘導体に関する研究（第 7 報<sup>1)</sup> 4-Cinnolinecarbonitrile と  
Ketone Carbanion との反応について**

林 英作, 宇都宮岩生  
静岡薬科大学<sup>2)</sup>

**Cinnolines. VII.<sup>1)</sup> On the Reaction of 4-Cinnolinecarbonitrile with Ketone Carbanions**

EISAKU HAYASHI and IWAO UTSUNOMIYA  
Shizuoka College of Pharmacy<sup>2)</sup>

(Received November 22, 1973)

Reaction of 4-cinnolinecarbonitrile (I) with ketones was attempted in benzene, in the presence of sodium amide. In the case of a methyl ketones acetophenone (IIa) and acetone (IIc), the -CN group in 4-position of I was substituted to give 2-(4-cinnolinyl)-acetophenone (IIIa) and 1-(4-cinnolinyl)-2-propanone (IIIc), respectively. In the case of an ethyl ketone, propiophenone (IIb), the reaction product was not isolated, but 4-ethyl-cinnoline (IV) was obtained when reacted with diethyl ketone (IId). IV was considered to be formed secondarily from 2-(3-cinnolinyl)-3-pentanone (IIId). Reaction of I with methyl ethyl ketone (IIe) afforded two kinds of a product, 1-(4-cinnolinyl)-2-butanone (IIIe) and IV. In this case, also, 3-(4-cinnolinyl)-2-butanone (III'e), thought to be the precursor of IV, was not isolated.

Benzodiazinecarbonitrile として 4-quinazolinecarbonitrile (I<sub>1</sub>)<sup>3)</sup>, 2-quinoxalinecarbonitrile (I<sub>2</sub>)<sup>4)</sup> および 1-phthalazinecarbonitrile (I<sub>3</sub>)<sup>5)</sup> に対する ketone carbanion についてはすでに報告してきた。その結果観察された反応は次の A, B, C の 3 つの型に分類できる。

A 型 : -CN 基が結合する環炭素への carbanion の求核的攻撃が行なわれ, -CN 基が置換される。

B 型 : -CN 基の炭素への求核的攻撃が行なわれ ketimine を生成する。

C 型 : -CN 基が結合する環炭素以外のπ電子欠部位への求核的攻撃が第 1 段階で行なわれ, ついで進行する 2 次的反応の結果, いくつかの型のものを生成する。

例えは, I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub> あるいは I<sub>3</sub> に acetophenone を塩基（水酸化ナトリウムあるいはナトリウムアミド）の存在下で反応させると I<sub>1</sub> からは I<sub>1'</sub> を, I<sub>2</sub> からは I<sub>2'</sub> と I<sub>2''</sub> を, I<sub>3</sub> からは I<sub>3'</sub> を生成する。この中で, I<sub>1'</sub> と I<sub>2'</sub> は A, I<sub>2''</sub> は B, I<sub>3'</sub> は C のそれぞれの型の反応生成物に対応する (Chart 1)。

以上の実験事実を基礎にして 4-cinnolinecarbonitrile (I) といくつかのケトン (II) との反応をベンゼン中, 塩基としてナトリウムアミドを用いて試みた。用いたケトンは acetophenone (IIa), propiophenone (IIb), acetone (IIc), diethyl ketone (IId) および methyl ethyl ketone (IIe) であって, それぞれに適当と思われる反応温度, 反応時間のもとに反応を行なった。結論として反応が進行する場合には A 型反応に対応する生成物のみが得られ B 型および C 型の反応に対応する生成物は得られなかつた。すなわち, methyl ketone である IIa および IIc からはそれぞれ 2-(4-cinnolinyl)acetophenone (IIIa)<sup>6)</sup> および 1-(4-cinnolinyl)-2-propanone (IIIc)<sup>6)</sup> を生成す

1) 第 6 報 : 渡部誉子, 薬誌, 89, 1167 (1969).

2) Location: 2-2-1, Oshika, Shizuoka-shi, 422, Japan.

3) T. Higashino, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 10, 1048 (1962).

4) 林 英作, 鈴木紳一, 薬誌, 93, 881 (1973).

5) 林 英作, 東野武郎, 渡辺 勇, 薬誌, 93, 409 (1973).

6) 林 英作, 渡部誉子, 薬誌, 88, 593 (1968).

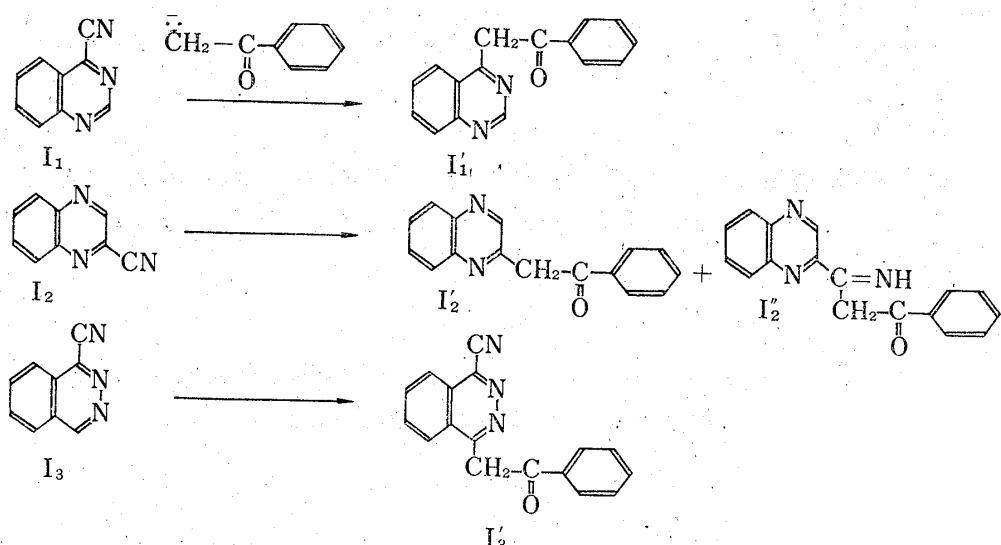


Chart 1

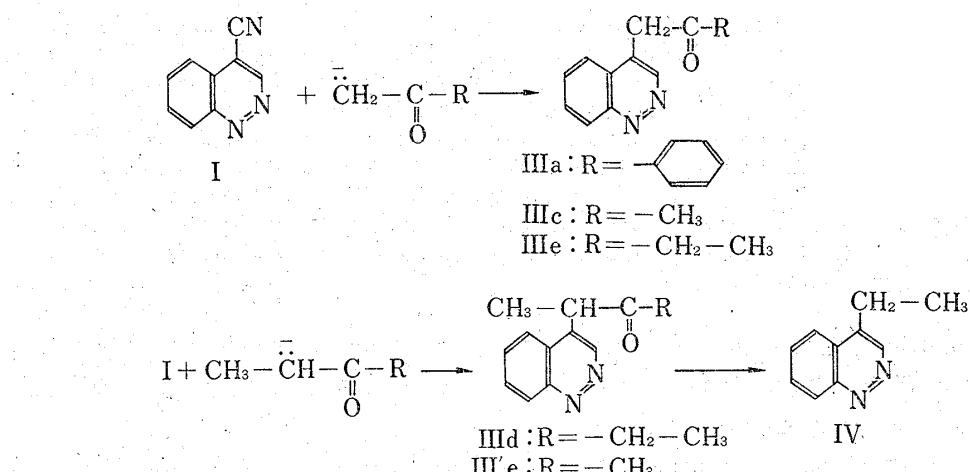


Chart 2

る。Ethyl ketone である IIb は反応が行なわれ難く生成物を捕捉していないが、IIId からは 4-ethylcinnoline (IV)<sup>6)</sup> を生成する。IV は 2-(4-cinnolinyl)-3-pentanone (IIId) を経由して生成したと考えられるから A 型反応の 2 次的生成物である。また、非対称的なケントである IIe からは 2 種の生成物、1-(4-cinnolinyl)-2-butanone (IIIe) および IV を得る。この場合にも IV の前駆物質と考えられる 3-(4-cinnolinyl)-2-butanone (IIIe') は捕捉されない (Chart 2)。

われわれはすでに 4-(methylsulfonyl)cinnoline (V) とケトンとの反応をベンゼン中ナトリウムアミドの存在下に行なった結果について報告した。<sup>6)</sup> IIIa, IIIc, IIIe は V の場合と同一の生成物である。IIId, IIIe' は V の場合には得られるのに、I からは得られず、それらから 2 次的に生成する IV が得られるのかその理由は明らかでない。

### 実験の部

**4-Cinnolinecarbonitrile (I)** 4-(Methylsulfonyl)cinnoline に KCN を Me<sub>2</sub>SO 中で反応させて合成。<sup>7)</sup>

**I と Acetophenone (IIa) との反応** I 500 mg をベンゼン 15 ml に溶し、IIa 500 mg, NaNH<sub>2</sub> 500 mg を加えて 4 hr 加熱還流。後 H<sub>2</sub>O 20 ml を加えてベンゼン層 (A) と水層 (B) とを分離。A からは反応生成物は得られない。B は AcOH で中和、ベンゼンで抽出、水洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥、留去、残渣は Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> カラムを通して

7) 林 英作, 赤堀幸男, 渡部薔子, 薬誌, 87, 1115 (1967).

精製. 2-(4-Cinnolinyl)acetophenone (IIIa) を得る. ベンゼンから再結晶, 赤橙色針状結晶 mp 162—163°. 別途合成試料<sup>6)</sup>と一致, 収量 376 mg (47%).

**I と Propiophenone (IIb) との反応** I 500 mg をベンゼン 15 ml に溶し, IIb 600 mg, NaNH<sub>2</sub> 500 mg を加えて 10 hr 加熱還流, 後 H<sub>2</sub>O 20 ml を加えてベンゼン層 (A) と水層 (B) とを分離. A は水洗, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥, 留去, 残渣は Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> カラムを通して精製, I 332 mg (66%) を回収. B は AcOH で中和, ベンゼンで抽出しても何も得ず.

**I と Acetone (IIc) との反応** I 500 mg をベンゼン 15 ml に溶し, IIc 400 mg, NaNH<sub>2</sub> 500 mg を加え, 室温で 30 min 換拌, 後 H<sub>2</sub>O 20 ml を加えてベンゼン層 (A) と水層 (B) とを分離. A からは何も得られない. B は AcOH で中和, ベンゼンで抽出, 水洗, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥, 留去, 残渣は Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> カラムを通して精製. 1-(4-Cinnolinyl)-2-propanone (IIIc) を得る. ベンゼン+石油ベンジンから再結晶. 黄色針状結晶. mp 92—94°. 別途合成試料<sup>6)</sup>と一致. 収量 168 mg (28%).

**I と Diethyl Ketone (IId) との反応** I 500 mg をベンゼン 15 ml に溶し, IId 400 mg, NaNH<sub>2</sub> 500 mg を加えて 10 min 加熱還流. 後 H<sub>2</sub>O 20 ml を加えてベンゼン層 (A) と水層 (B) とを分離. A は水洗, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥, 留去, 残渣は Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> カラムを通して精製. 4-Ethylcinnoline (IV) を得る. 無色油状物, 収量 333 mg (65%). Picrate はベンゼンから再結晶, 黄色針状晶, mp 143°. 別途合成試料<sup>6)</sup>と一致. B は AcOH で中和ベンゼンで抽出しても何も得ず.

**I と Methyl Ethyl Ketone (IIe) との反応** I 500 mg をベンゼン 15 ml に溶し, IIe 300 mg, NaNH<sub>2</sub> 500 mg を加え, 室温で 30 min 換拌. 後 H<sub>2</sub>O 20 ml を加えベンゼン層 (A) と水層 (B) とを分離. A は水洗, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥, 留去, 残渣は Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> カラムを通して精製. IV を得る. 収量 161 mg (32%), B は AcOH で中和ベンゼンで抽出, 水洗, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥, 留去, 残渣は Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> カラムを通して精製. 1-(4-Cinnolinyl)-2-butanone (IIIe) を得る. ベンゼン+石油ベンジンから再結晶. 黄色針状結晶. mp 112—113°. 別途合成試料<sup>6)</sup>と一致. 収量 235 mg (36%).

謝辞本研究の研究費の一部は昭和 45, 46, 47 年度厚生省がん研究助成金および昭和 46, 47 年度文部省科学研究費によった. 厚く感謝する.